



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**PREBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y SISTEMA**  
**INMUNE.**

Autor: Nada Hessissen.

D.N.I.:Y0252323G

Tutor: Juan José García Rodríguez

Convocatoria: 10/02/2016

## RESUMEN:

En este artículo se revisa el concepto de prebióticos y probióticos y su empleo en diferentes situaciones de la práctica clínica diaria. Con un grado de evidencia alto se concluye que el empleo de determinadas cepas de probióticos reduce significativamente el riesgo de diarrea por antibióticos. Aunque son necesarios más estudios, el uso de prebióticos y probióticos en personas afectas de enfermedad inflamatoria intestinal (especialmente en la colitis ulcerosa y en la pouchitis) podría mejorar las tasas de inducción y/o mantenimiento de la remisión. La administración de probióticos y simbióticos en pacientes con trasplante hepático, emerge como una opción terapéutica prometedora que parece reducir el número de infecciones; no obstante, en la actualidad no es posible establecer recomendaciones basadas en la evidencia requiriendo mayor número de trabajos y mejor diseñados. Respecto a la seguridad de los probióticos y simbióticos, la balanza de beneficios frente a los riesgos está claramente inclinada hacia los primeros ya que el riesgo de infección es bajo, incluso en pacientes inmunodeprimidos.

## INTRODUCCIÓN:

### **EVOLUCIÓN HISTÓRICA Y CONCEPTO DE PROBIÓTICO Y PREBIÓTICO:**

En la última década del siglo XX comenzaron a desarrollarse nuevos conceptos en nutrición, como fruto de los nuevos estilos de vida en la sociedad desarrollada y la preocupación por una elevada calidad de vida, lo que promovió la aparición del término “alimento funcional”. Éste se puede definir como aquel producto, alimento modificado o ingrediente alimentario, que puede proveer beneficios a la salud superiores a los ofrecidos por los alimentos tradicionales(1). El efecto positivo de un alimento funcional puede ser tanto en el mantenimiento del estado de salud, como en la reducción del riesgo de padecer una enfermedad. De esta forma, los alimentos que sean capaces de modificar la flora intestinal, derivándose consecuencias positivas en la salud del individuo, pueden considerarse como funcionales. La modulación de la microflora intestinal para mejorar la salud se ha efectuado empíricamente desde tiempos ancestrales, existiendo noticias del empleo de leche fermentada para el tratamiento de infecciones gastrointestinales ya en el año 76 a. C. No obstante, no fue hasta el siglo XX cuando se empezó a sugerir que la

humanidad no sólo había hecho uso inadvertido de una multitud de microorganismos para la elaboración y/o conservación de numerosos alimentos, sino que además existían algunas bacterias que ejercían efectos beneficiosos para la salud de los hospedadores que las consumían. En 1906, Cohendy tras administrar leche fermentada por *Lactobacillus bulgaricus* (actualmente *Lactobacillus delbrueckii* subsp *bulgaricus*) a pacientes con alteraciones en sus “fermentaciones intestinales”, observó una notable mejoría tras 8-12 días de tratamiento. Paralelamente, Tissier no sólo había descubierto la existencia de bifidobacterias en el tracto intestinal de lactantes alimentados exclusivamente con leche materna, sino que había demostrado los beneficios clínicos derivados de la modulación de la microflora intestinal de niños con infecciones intestinales.

Dos años después, el premio Nóbel ruso Elie Metchnikoff publicó un libro, titulado “Prolongation of life”, que tuvo una gran influencia en la comunidad científica. En él postulaba que el consumo de las bacterias que intervenían en la fermentación del yogur contribuía al mantenimiento de la salud mediante la supresión de las bacterias putrefactivas de la microbiota intestinal y que ésta era la causa de la longevidad de los campesinos búlgaros, grandes consumidores de yogur.

En 1909, Isaac Carasso fundó su primer establecimiento de yogures (Danone) en Barcelona, contribuyendo decisivamente al prestigio de un producto que, durante varias décadas, sólo se podía adquirir en farmacias y que se empleaba para prevenir o aliviar trastornos tan diversos como diarrea, estreñimiento, colitis mucosa, colitis ulcerativa crónica, cistitis o dermatitis.

Posiblemente el término “probiótico”, que etimológicamente procede del griego “pro bios” (por la vida), fue empleado por primera vez por Vergio en 1954, cuando comparaba los efectos adversos que los antibióticos ejercían sobre la microbiota intestinal con las acciones beneficiosas ejercidas por otros factores que no pudo determinar. Una década más tarde, Lilly y Stillwell (1965) se referían a los probióticos como microorganismos que promovían el crecimiento de otros microorganismos. Fuller (1989) redefinió a los probióticos como “aquellos suplementos alimenticios integrados por microorganismos vivos que afectan beneficiosamente al hospedador que los consume mediante la mejora de su equilibrio microbiano intestinal”. Recientemente, la OMS ha revisado su definición y los considera como “organismos vivos que administrados en cantidades adecuadas ejercen un efecto beneficioso sobre la salud del hospedador”.

No obstante, esta definición está en continua evolución en un intento de adaptarse a los nuevos conocimientos que surgen de los trabajos de investigación con probióticos. En este sentido, varios científicos han demostrado que algunos microorganismos inactivados, e incluso sus componentes celulares, pueden ejercer un efecto beneficioso en la salud, por lo que todos estos hallazgos deberán considerarse en futuras revisiones del concepto de probiótico (2).

El término prebiótico se refiere a los ingredientes de los alimentos no digeribles que producen efectos beneficiosos sobre el huésped estimulando selectivamente el crecimiento y/o actividad de un tipo o de un número limitado de bacterias en el colon. Esta definición se solapa en parte con la definición de fibra dietética, aunque añade la selectividad de los prebióticos sobre ciertos microorganismos en concreto (por ejemplo, la ingestión de fructooligosacáridos y la inulina favorecen a las bifidobacterias de forma selectiva) (3).

### **MICROORGANISMOS PROBIÓTICOS:**

De acuerdo con lo comentado anteriormente, los probióticos son microorganismos que promueven la salud de quienes los ingieren, y para que puedan considerarse como tales es necesario que cumplan una serie de características, entre las que se incluyen:

1. Ser de origen humano, ya que, en teoría, las cepas aisladas de seres humanos sanos van a presentar una mayor facilidad para colonizar el intestino humano y probablemente no sean patógenas, habiéndose utilizado para definir esta característica el acrónimo inglés “GRAS” (“generally recognized as safe”). No obstante, también se han utilizado probióticos de origen no humano, como *Saccharomyces cerevisiae*, demostrándose su seguridad tras el consumo regular por el hombre.
2. Deben poseer tolerancia a las condiciones ambientales del tracto gastrointestinal, ya que si los microorganismos probióticos han de llegar viables al intestino, es preciso que resistan el pH gástrico, las enzimas digestivas y la acción detergente e inhibidora de las sales biliares.
3. Han de ser capaces de colonizar el intestino, con un tiempo corto de replicación, y de adherirse a la mucosa intestinal para que tenga lugar la modulación de la respuesta inmune, así como la exclusión de microorganismos patógenos, si bien en esto último puede deberse también a su capacidad de producir compuestos antimicrobianos.

Entre los microorganismos utilizados como probióticos, las bacterias lácticas y las

bifidobacterias ocupan el lugar más destacado, pero también se utilizan con este fin bacterias que pertenecen a otro géneros, como *Escherichia coli* y *Bacillus cereus*, así como levaduras, principalmente *Saccharomyces cerevisiae* (4). Dentro de las bacterias lácticas se incluyen bacilos o cocos Gram-positivos de los géneros *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus*, *Lactococcus*, *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Vagococcus*, *Weissella*, *Oenococcus*, *Atopobium*, *Alloicoccus*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus* y *Carnobacterium*, cuya característica común es la de ser productores de ácido láctico como principal producto final de su metabolismo. El género *Bifidobacterium* no está relacionado filogenéticamente con las bacterias lácticas, pero comparte con ellas diversas propiedades fisiológicas, bioquímicas y ecológicas (5).

### **MICROORGANISMOS PREBIÓTICOS:**

Los Prebióticos (también denominados fibra soluble o hidrofílica) son oligo o polisacáridos de pared celular de textura fibrosa y/o viscosa, no digeribles en el intestino delgado y que en el colon estimula el crecimiento de poblaciones bacterianas de la microbiota que son reconocidas como beneficiosas para la salud del consumidor. Un prebiótico se define como la fibra no digerible que beneficia al huésped por la estimulación selectiva del crecimiento y/o la actividad de un número limitado de bacterias comensales de la flora intestinal. Los prebióticos influyen en el ecosistema bacteriano mediante el aumento de la población de Bifidobacterias y la disminución del pH endoluminal. Los prebióticos incluyen a las pectinas, almidón, polisacáridos acetilados y metoxilados (gums) y los oligo-fructosacáridos. Los más empleados son los fructanos o fructoligosacáridos (FOS), entre los que destaca la inulina y los galactoligosacáridos (GOS), constituyen ingredientes alimenticios naturales, extraídos de las raíces de la achicoria y se encuentran presentes además en otras plantas como la cebolla, el ajo, el espárrago. Estas fibras se metabolizan en el colon mediante la inducción de amilasas  $\alpha 1,4$  y  $\beta 1,4$  de la pared bacteriana. El producto final del metabolismo de la fibra soluble son los Ácidos Grasos de Cadena Corta (AGCC) entre los que se destacan el acetato, propionato y en especial el ácido butírico, principal sustrato energético y agente trófico del colonocito. Dentro de las funciones biológicas atribuidas a los prebióticos se destacan:

a) enterotrofismo colónico; b) regulación del balance nitrogenado a través de la retención de  $\text{NH}_4^+$  luminal; c) mantenimiento del balance hidroiónico intestinal. Otros efectos de importancia atribuidos a los prebióticos son la reducción de los niveles séricos de triglicéridos

y colesterol total, la optimización de los niveles de glucemia y el incremento de la biodisponibilidad de ciertos minerales tales como Calcio, Hierro y Zinc (6).

Para que una sustancia (o grupo de sustancias) pueda ser definida como un prebiótico debe cumplir los requisitos siguientes:

- Ser de origen vegetal.
- Formar parte de un conjunto muy heterogéneo de moléculas complejas.
- No ser digerida por las enzimas digestivas.
- Ser parcialmente fermentada por las bacterias colónicas.

La dosis recomendada de prebióticos es mayor a 10 gr/día y de elección 20 a 30 gr (7).

Otro concepto nuevo son los simbióticos, es la combinación de prebióticos con probióticos, la cual beneficia al huésped mediante el aumento de la sobrevivencia e implantación de los microorganismos vivos de los suplementos dietéticos en el sistema gastrointestinal.

Aún está poco estudiada esta combinación, que podría aumentar la supervivencia de las bacterias en su fase de tránsito intestinal y por tanto, aumentaría su potencialidad para desarrollar su función en el colon. Se ha descrito un efecto sinérgico entre ambos, es decir, los prebióticos pueden estimular el crecimiento de cepas específicas y por tanto contribuir a la instalación de una microflora bacteriana específica con efectos beneficiosos para la salud.

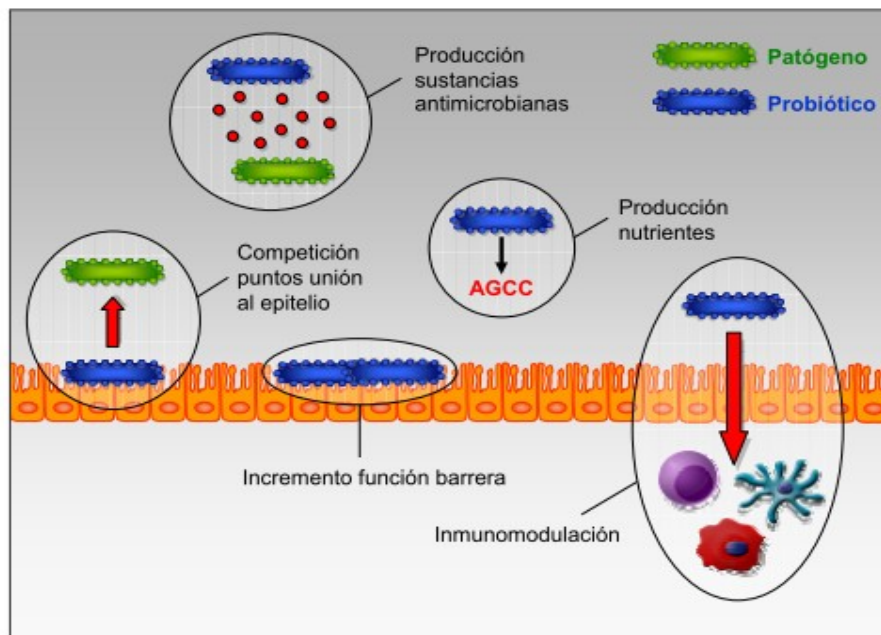
Un ejemplo serían los preparados lácteos ricos en fibra fermentados por bifidobacterias.

Los simbióticos pueden ser de cepa simple y fibra simple(ejemplo: Lactobacillus plantarum 299 más fibra de avena) o simbióticos multicepa y multifibra (8).

## **ACCIONES SOBRE LA FUNCIONALIDAD DEL TRACTO**

### **GASTROINTESTINAL:**

Clásicamente se ha atribuido el efecto de los probióticos a su capacidad de modificar la composición de la microflora intestinal de potencialmente dañina a beneficiosa para el hospedador. Sin embargo, el mejor conocimiento de estos microorganismos ha permitido establecer diferentes acciones a través de los cuales ejercen efectos beneficiosos (Figura 1):



**Figura 1.** Mecanismos de acción ejercidos por las bacterias probióticas.

1. Competición con bacterias nocivas por:

- desplazamiento de su sitio de unión al epitelio.
- inhibición de su crecimiento y/o muerte mediante la producción de compuestos antibacterianos o reducción del pH.

Entre los posibles mecanismos se incluye una modificación del pH en el lumen intestinal, debido fundamentalmente a la producción de ácidos orgánicos, principalmente lactato y los ácidos grasos de cadena corta acetato, propionato y butirato, como consecuencia de su capacidad fermentativa sobre la fibra dietética (9). Otro mecanismo involucrado es la producción de compuestos antibacterianos como pueden ser bacteriocinas o peróxido de hidrogeno. Sin embargo, el desplazamiento de bacterias nocivas no necesariamente implica actividad bacteriostática o bactericida, sino que puede ser consecuencia de la competición física por unirse al epitelio, consumiendo también los sustratos disponibles para las bacterias patógenas (10).

2. Mejora de la función de barrera intestinal

El tracto gastrointestinal, al tratarse de la mayor superficie del cuerpo en continuo contacto con el medio externo, cuenta con distintos mecanismos que tratan de prevenir la entrada de compuestos o agentes potencialmente lesivos para el organismo. Para este cometido, la monocapa epitelial y el revestimiento de moco que la recubre, junto con las

uniones estrechas que mantienen unidos a los enterocitos, forma una barrera física que previene la entrada a la lámina propia de microorganismos potencialmente patógenos y de antígenos lumenales. Por otro lado, la inmunoglobulina (Ig) A secretada por el intestino, además de bloquear la unión de microorganismos patógenos al epitelio, evitando por tanto su posterior acceso a la lámina propia intestinal, es también capaz de aglutinar bacterias y virus en unos grandes complejos que son atrapados en la barrera de moco y eliminados en las heces. Un ejemplo de la importancia del mantenimiento de la función de barrera del intestino, lo constituye la enfermedad inflamatoria intestinal, en donde se ha descrito que la integridad de la barrera epitelial está comprometida, lo que permite el paso de antígenos lumenales a la lámina propia, que pueden desencadenar una respuesta inmune exagerada y contribuir de forma clave en la perpetuación del proceso inflamatorio en el intestino. Se ha postulado que los probióticos podrían facilitar la reversión de esta situación y normalizar la permeabilidad intestinal incrementada, mejorando así la respuesta inflamatoria intestinal. Apoyando esto, se ha descrito que *Lactobacillus casei* y *Clostridium butyricum* promueven la proliferación de las células epiteliales intestinales en rata (hasta un 200% en el colon), mejorando de esta forma la protección del tejido intestinal (11).

### 3. Producción de nutrientes importantes para la función intestinal

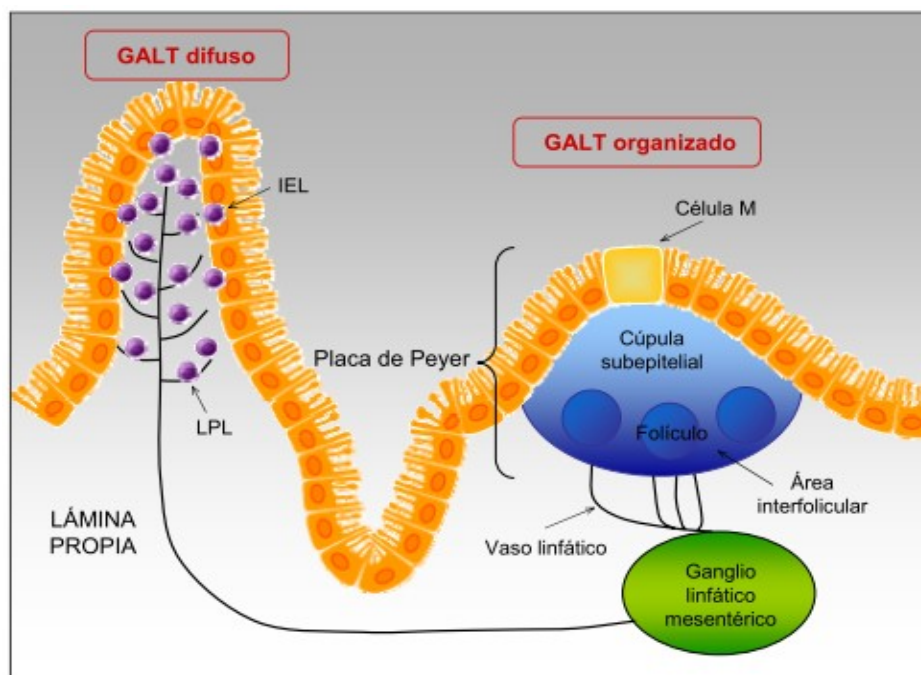
Los ácidos grasos de cadena corta (AGCC), principalmente acetato, propionato y butirato, generados principalmente en el intestino grueso, son los productos finales en la fermentación llevada a cabo por la flora bacteriana comensal de los carbohidratos procedentes de la dieta que no han sido digeridos en el intestino delgado. Son la principal fuente de energía para los colonocitos, regulando su desarrollo y diferenciación. Además, y en íntima relación con su capacidad de colaborar en la función de barrera intestinal, tienen efectos tróficos sobre el epitelio intestinal, lo que es de gran importancia para la recuperación de la integridad del epitelio en caso de daño y para la reducción del riesgo de translocación bacteriana, que puede tener lugar en situaciones de alteración de la barrera intestinal como en la enfermedad inflamatoria intestinal. En concreto, el butirato tiene la capacidad de inducir enzimas (por ejemplo transglutaminasas) que tiene un papel fundamental en la restauración de la mucosa dañada (12).



#### 4. Inmunomodulación

El principal componente del sistema inmunitario intestinal está constituido por el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, Gut-Associated Lymphoid Tissue), en el que se puede distinguir dos compartimentos ( Figura 2):

- a) GALT organizado, constituido por folículos linfoides aislados, folículos linfoides asociados o placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos. Estos tejidos son considerados como los principales sitios de inducción de la respuesta inmunitaria intestinal.
- b) GALT difuso, integrado por poblaciones de linfocitos dispersas a lo largo del epitelio y de la lámina propia del intestino. Es en este compartimento donde se lleva a cabo la fase efectora de la respuesta inmunitaria intestinal (13).



**Figura 2.** Compartimentos que integran el tejido linfoide asociado a la mucosa intestinal (GALT): GALT organizado (placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos) y GALT difuso (linfocitos intraepiteliales o IEL y linfocitos de la lámina propia o LPL).

Dada su localización intestinal y la posibilidad de interactuar con el epitelio de la mucosa, es evidente que los probióticos actúan tanto sobre la inmunidad intestinal específica como inespecífica, y que este hecho está íntimamente relacionado con sus efectos beneficiosos sobre el hospedador. Diversos estudios han puesto de manifiesto

que numerosos lactobacilos pueden alertar al sistema inmune intestinal, y secundariamente favorecer el rechazo de microorganismos infecciosos potencialmente lesivos, esto lo pueden realizar mediante la producción de inmunoglobulinas específicas de tipo A, o la activación de células K (“natural killer”)(14). Otros efectos inmunomoduladores de estos probióticos se derivan de su capacidad para incrementar la actividad fagocítica de leucocitos intestinales, promover una mayor proliferación de linfocitos B junto con un aumento en la secreción de inmunoglobulinas (A y G), y estimular la producción de citoquinas como interleucina (IL)-2, IL-6 o factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  (Tabla 1). Otros probióticos, como *E.coli* no patógeno o *Lactobacillus sakei*, tienen la capacidad de aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 o factor de crecimiento transformante (TGF)- $\beta$  y al mismo tiempo reducir las de carácter proinflamatorio, por ejemplo TNF- $\alpha$ , interferon (IFN)- $\gamma$  o IL-8. Estas propiedades inmunomoduladoras también se han puesto de manifiesto en estudios llevados a cabo en humanos con patologías intestinales. Así, cuando se administró una mezcla probiótica a pacientes con anastomosis ileoanal, se pudo observar una disminución en los niveles de ácido ribonucleico mensajero (RNAm) de IL-1 $\beta$ , IL-8 e IFN- $\gamma$ , así como en el número de células polimorfonucleares, en comparación con los pacientes que recibieron el placebo. En otro estudio, se describe una reducción de la expresión de las citoquinas IFN- $\gamma$  e IL-1 $\alpha$  y de la actividad óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) en biopsias de pacientes con pouchitis tratados con probióticos. En explantes de la mucosa de íleon procedentes de pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con *L. casei* y con *L. bulgaricus* redujo la liberación de TNF- $\alpha$  y el número de células CD4 (15).

A pesar del gran número de estudios, en la actualidad no se conoce con exactitud cómo interaccionan los probióticos con las células linfoides del intestino para conseguir la activación del sistema inmunitario intestinal. En este sentido, se ha propuesto que los lactobacilos pueden modificar la producción de citoquinas mediante la participación de algún componente de su pared celular que no ha sido totalmente caracterizado.

Es importante destacar que el efecto de los probióticos sobre la respuesta inmune no se limita a una actuación sobre el tejido intestinal, pudiendo afectar a la inmunidad sistémica, con claros efectos beneficiosos en diferentes afecciones de alta prevalencia, especialmente en la población infantil, como son el eczema atópico y las alergias en general.

Probiótico	Efecto
<i>Lactobacillus gasseri</i>	↑ Proliferación células B
<i>Lactobacillus rhamnosus</i> HN001	↑ Capacidad fagocítica
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	↑ Capacidad fagocítica
<i>Bifidobacterium lactis</i> HN019	↑ Capacidad fagocítica
<i>Bifidobacterium breve</i>	↑ Proliferación células B con aumento IgA
<i>Streptococcus thermophilus</i>	↑ IL-6, TNF $\alpha$
<i>Lactobacillus acidophilus</i> Ke-10	↑ IL-2
<i>Lactobacillus casei</i> GG	↑ Células secretoras IgG

**Tabla 1.** Efecto inmunomodulador de varios probióticos.

Por último, comentar que no todos los probióticos ejercen los mismos efectos, existiendo una gran variabilidad inmunológica entre especies, e incluso entre cepas pertenecientes a la misma especie.

## OBJETIVOS

Con el presente trabajo se pretende realizar una revisión bibliográfica acerca del concepto de prebióticos y probióticos, mecanismo de acción y su empleo en diferentes situaciones de la práctica clínica diaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para el desarrollo del trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, UpToDate y ReseachGate.

## RESULTADOS Y DISCUSIONES

El uso de probióticos se asocia en la actualidad con un gran número de efectos beneficiosos en humanos, muchos de ellos establecidos de forma empírica, como la mejora de la intolerancia a la lactosa, la modulación del sistema inmunitario, la reducción de la hipercolesterolemia y la protección frente a enfermedades infecciosas, inflamatorias y alérgicas.

Sin embargo, no se debe asumir que todos los probióticos posean las mismas propiedades beneficiosas. De igual manera, cuando se adscribe un efecto beneficioso a una cepa, como se ha dicho anteriormente, éste no se puede extrapolar a las restantes cepas de la misma especie. Incluso el efecto que una cepa puede presentar depende de las condiciones de su empleo y, muy particularmente, de la dosis. La concentración de probióticos viables que se considera que debe llegar al intestino para producir un efecto beneficioso es  $\geq 10^6$  ufc/ml en el intestino delgado y  $\geq 10^8$  ufc/g en el colon (16).

Existen evidencias de la eficacia de las bacterias probióticas en ciertas áreas, y suficientes estudios experimentales en otras para justificar posibles mecanismos de acción que faciliten el desarrollo de microorganismos más efectivos, así como para definir los límites de su efectividad. En base a esto, pasamos a detallar algunos de los efectos beneficiosos atribuidos a los probióticos.

### **EFFECTO DE LOS PROBIÓTICOS EN DISTINTAS PATOLOGÍAS**

Si tenemos en cuenta que los probióticos son principalmente consumidos por vía oral, es lógico pensar que sus efectos beneficiosos se pusieran de manifiesto fundamentalmente en patologías intestinales. Sin embargo, y como se ha comentado anteriormente, la posibilidad de modular la respuesta inmune de tipo sistémica hace que los probióticos también presenten efectos positivos en otras alteraciones extraintestinales, mediante administración oral o tópica. Son diferentes las patologías intestinales frente a las que los probióticos se han propuesto presentar efectividad: diarrea, intolerancia a la lactosa, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera gastroduodenal, e incluso cáncer. En relación con las afecciones sistémicas en las que los probióticos pueden presentar un efecto beneficioso se incluyen distintos fenómenos de tipo alérgico. Más recientemente se ha propuesto el efecto terapéutico que pueden presentar los probióticos en el tratamiento de la vaginitis, tras su administración local.

## **DIARREA**

La diarrea es una respuesta inespecífica del intestino ante diferentes situaciones, incluyendo la presencia en el lumen intestinal de toxinas o microorganismos patógenos (diarrea del viajero, infección intestinal por Rotavirus y toxiinfecciones alimentarias); falta de absorción de sustancias osmóticamente activas (malabsorción de lactosa); consumo de fármacos (diarrea postantibiótica); así como por lesiones en la mucosa intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y síndrome del intestino irritable).

A pesar de los recientes avances en el conocimiento de la patogénesis de los procesos diarreicos, la diarrea aguda de tipo infeccioso constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo.

Probióticos como *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus reuteri*, *Saccharomyces boulardii* y *Bifidobacterium* spp. han mostrado eficacia en estudios llevados a cabo en procesos diarreicos en humanos.

Un caso especial de diarrea aguda es la “diarrea del viajero”, en esta situación los probióticos también han demostrado un efecto beneficioso, se ha descrito que cepas de *L. acidophilus* o leche fermentada con *L. casei*, pueden reducir a la mitad la incidencia de este tipo de diarrea (17).

En las diarreas ocasionadas por rotavirus se ha observado que los probióticos que más prometen en su tratamiento son *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Sacc. boulardii*, *Bifidobacterium* spp. y *Strep. thermophilus* (18).

La diarrea asociada al tratamiento con antibióticos puede ser de carácter agudo o de curso crónico y se deriva de una modificación en la composición de la microflora intestinal, habiéndose descrito una reducción en el número de lactobacilos y bifidobacterias. Varios estudios han demostrado la capacidad de las leches fermentadas con *B. longum* o con *L. casei* de disminuir la incidencia de diarrea asociada con el empleo de ampicilina o eritromicina. Por otra parte, la administración de *L. casei*, *Lactobacillus* GG o *Saccharomyces boulardii*, suprimen la reactivación de la diarrea debida a la sobreinfección por *Clostridium difficile* tras el uso de antibióticos, sobre todo en ancianos, diabéticos, malnutridos y pacientes con insuficiencia renal crónica o inmunodepresión. En el caso de *S. boulardii*, se demostró que, aunque no previene la infección por *Clostridium difficile*, la administración de la levadura reduce la recidiva

pos-tratamiento del 22% al 9% (19).

El empleo de probióticos en el tratamiento de la diarrea y la distensión abdominal asociada al síndrome del intestino irritable (SII) es controvertido, debido a que los ensayos clínicos se han hecho con un número de pacientes demasiado reducido como para tener suficiente potencia estadística. De todas formas, se ha demostrado una significativa reducción del dolor abdominal y del meteorismo en 60 pacientes con SII tras el empleo de *L. plantarum*, y más recientemente una reducción del dolor y la distensión abdominal tras la administración del mismo probiótico en un grupo de 40 enfermos. En un grupo de 24 pacientes tratados con *L. casei* frente a placebo, sólo encontraron mejoría del dolor abdominal y la distensión en el grupo de pacientes con diarrea, en el que hubo además una reducción en el número de deposiciones, por lo que se sugiere que serían estos pacientes con diarrea los que más parecen beneficiarse (20).

### **INTOLERANCIA A LA LACTOSA**

La lactosa es el principal azúcar en la leche de los mamíferos, siendo digerida por la enzima lactasa presente en el intestino delgado. La intolerancia a la lactosa es una situación en la que existe una deficiencia de esta enzima, lo que hace que este disacárido pase inalterado al intestino grueso, donde es fermentado por la flora intestinal, con la consiguiente producción de agua, ácidos grasos y gases, que ocasionan síntomas como diarrea, dolor abdominal o distensión por gases. Cerca del 70% del total de la población mundial presenta intolerancia a la lactosa, mientras que en España esta intolerancia la presenta el 30% de la población total, y dentro de ésta, el 50% son ancianos. Entre las causas que pueden generar intolerancia a la lactosa se incluyen la alteración en la mucosa intestinal (enfermedad de Crohn), la infección por bacterias o parásitos, el síndrome del intestino irritable y posiblemente la alteración en la composición de la flora intestinal.

La eficacia de los probióticos en el tratamiento de los signos y síntomas que acompañan a la intolerancia de la lactosa vendría dada por:

- Un incremento de la actividad lactasa en el intestino delgado por parte de las bacterias productoras de ácido láctico.
- La fermentación de azúcares, principalmente lactosa, en ácidos orgánicos como el ácido láctico y el acético. Así, en pacientes con deficiencia de lactasa el proceso de digestión de la leche se desarrolla perfectamente al consumir yogur y otras leches

fermentadas.

Esto también puede ser debido a que la consistencia de las leches fermentadas produce un aumento en el tiempo de tránsito intestinal, favoreciendo de esta forma la digestión de la lactosa (21).

Se ha podido comprobar que el consumo de yogur con *Streptococcus thermophilus* y *Lactobacillus bulgaricus* reduce los síntomas de intolerancia a la lactosa, aunque es necesario que la concentración bacteriana en el yogur sean superiores a  $10^8$  ufc/ml de yogur (22).

### **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Bajo el término de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) quedan englobadas la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas patologías se caracterizan por su evolución crónica, así como por presentar alternancia entre períodos de exacerbación y de remisión de los síntomas. La EC puede afectar a cualquier segmento del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano, si bien es más frecuente en la región ileocecal. La inflamación se propaga a través de toda la pared intestinal, originando la aparición de perforaciones, estenosis y fistulas en órganos adyacentes. Las lesiones afectan de forma discontinua y simultánea a cualquier zona del tubo digestivo, es decir, pueden aparecer intercaladamente segmentos inflamados con otros que no lo están. En contraste con la EC, la afectación de la CU se limita al colon, fundamentalmente a la región distal (recto/ano), y se extiende progresivamente en dirección proximal. La inflamación afecta predominantemente a las capas superficiales de la pared intestinal, normalmente mucosa y submucosa, y se caracteriza por la infiltración de neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas, con formación frecuente de abscesos de las criptas. Dentro del proceso inflamatorio intestinal también se encuentra la “pouchitis” (o reservoritis), ésta surge en el 35%-40% de los pacientes a los que se les ha realizado una proctocolectomía (22).

#### **• Colitis ulcerosa:**

El primer estudio que evaluó la eficacia de los probióticos en la EII se realizó en pacientes con CU, en donde se evaluó la actividad de *E. coli* Nissle 1917 en comparación con bajas dosis de mesalamina. Los resultados obtenidos revelaron que la relación remisión/recaídas (en porcentaje) en el caso del probiótico fue del 16/67 frente al 11/73 de la mesalamina. En otro estudio, aleatorio a doble ciego con 327 pacientes se valoró la efectividad de una preparación oral de *E. coli* Nissle frente a mesalamina durante

12 meses, obteniendo igualmente la ausencia de diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, siendo el porcentaje de las recaídas del 36,4% en el grupo de pacientes tratados con probiótico, y del 33,9% en el grupo tratado con mesalamina (23). Otro estudio realizado con la mezcla de probióticos denominada VSL#3 (*L. casei*, *L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. delbrueckii* ssp. *bulgaricus*, *B. longum*, *B. breve* y *B. infantis*) demostró que fue útil en el mantenimiento de remisión de los síntomas en 15 de 20 pacientes, que no sufrieron recaídas durante 1 año. Más recientemente, estudiaron la eficacia de la asociación de *L. rhamnosus* GG con mesalamina en el mantenimiento de la remisión de la CU en comparación con mesalamina y con *L. rhamnosus* GG administrados por separado, no obteniendo diferencias entre los tres grupos en el número de recaídas después de 6 y de 12 meses de tratamiento; sin embargo, sí se obtuvieron diferencias en el tiempo de remisión, que fue mayor en ambos grupos tratados con el probiótico. La eficacia del tratamiento probiótico también se evaluó en la colitis ulcerosa activa, demostrándose la equivalencia entre *E. coli* Nissle 1917 y mesalamina en la inducción de la remisión de la CU.

Entre los estudios que apoyan el efecto beneficioso de los probióticos en la colitis ulcerosa se encuentra el que se ensayó la eficacia de una leche fermentada con bifidobacterias en el tratamiento de la colitis ulcerosa durante 1 año y se comprobó que se produjo una exacerbación de los síntomas en sólo 3 de 11 pacientes tratados con la leche fermentada, reducción que fue significativa en comparación con el grupo control sin tratamiento probiótico, en donde recidivaron 9 de los 10 pacientes incluidos en este grupo; sin embargo, no se observaron diferencias en el índice de la actividad endoscópica de la enfermedad. Posteriormente se realizó otro estudio con esta misma leche fermentada con *Bifidobacterium* en pacientes con colitis ulcerosa activa, utilizando un grupo control que recibió placebo. Transcurridas 2 semanas se pudo observar una reducción significativa tanto del daño histológico como del índice de actividad endoscópica en los pacientes tratados con leche, en comparación con el grupo control (24).

### **•Enfermedad de Crohn:**

No existe un gran número de trabajos que describan el uso de probióticos en la prevención y tratamiento de la enfermedad de Crohn. Se llevó a cabo un ensayo en el que se probó la eficacia de *Saccharomyces boulardii* cuando se asociaba a mesalamina en el mantenimiento de la remisión de la EC, comprobando que a los 6 meses, la incidencia de recaídas era del 37,5% en el grupo al que se le administró solamente mesalamina, y del



6,3% en el grupo tratado conjuntamente con mesalamina y el probiótico. En otro estudio, se mostró que la administración oral de *Lactobacillus salivarius* UCC118 reducía de manera significativa el índice de la enfermedad en pacientes con EC de carácter leve o moderado. Aunque estos resultados pueden ser considerados como prometedores, es importante indicar la existencia de otros estudios en los que los probióticos no han demostrado tener eficacia. En un estudio randomizado controlado por placebo en 98 pacientes, se mostró que *L. johnsonii* LA1 no prevenía la recurrencia de EC postoperatoria. De igual manera, *L. rhamnosus* GG tampoco la previno, en pacientes con EC post-operatoria y resección intestinal (25).

#### **•Pouchitis:**

Es en esta patología donde los probióticos han demostrado un beneficio indiscutible, al comprobarse en distintos estudios que estos son capaces de mantener la remisión inducida con antibióticos en pacientes con pouchitis crónica, tras la resección del colon debido a una colitis ulcerosa refractaria. En este sentido, se realizaron ensayos utilizando la mezcla probiótica VSL#3 en pacientes con pouchitis crónica recurrente, y pudieron comprobar una reducción en la incidencia de recaídas tras 9 meses a un 15%, frente al 100% del grupo placebo. Otro estudio con los mismos grupos, también demostró que tras un año, sólo desarrollaron pouchitis un 10% frente a un 40% del grupo placebo tras la cirugía por colitis ulcerosa. También se llevó a cabo un estudio aleatorio a doble ciego, en 20 pacientes tratados con *L. rhamnosus* GG durante 3 meses, utilizando un placebo como control. Sin embargo, en contraste con los estudios realizados con la mezcla VSL#3, no se observaron diferencias significativas en la pouchitis crónica durante el tratamiento con este probiótico (26).

### **ÚLCERA GASTRODUODENAL**

La úlcera gastroduodenal es la pérdida de tejido que ocurre en aquellas partes del tracto digestivo expuestas a la acción del ácido y de la pepsina secretados por el estómago. Los factores más importantes implicados en la etiología son el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y la infección por *Helicobacter pylori*. Se trata de una patología bastante frecuente en el mundo occidental ya que afecta a una media del 10% de la población en algún momento de su vida, oscilando la prevalencia entre el 6 y el 15%.

La infección por *H. pylori* debilita el revestimiento mucoso que protege el

estómago y el duodeno, y permite que el ácido afecte a la superficie sensible que se encuentra debajo de este revestimiento. Se ha demostrado que *H. pylori* necesita cierto tiempo para entrar en contacto con el epitelio, habiéndose propuesto que los probióticos pueden impedir su colonización mediante:

- Producción de ácidos orgánicos, como acético o láctico.
- Desplazamiento de *H. pylori* de sus sitios de unión al epitelio.

Además, se ha comprobado que en pacientes con úlcera gastroduodenal existe una deficiencia de lactobacilos o de bifidobacterias, que puede incluso asociarse con el simultáneo aumento de enterobacterias oportunistas lo que puede producir un cambio en la inmunidad local del tracto gastrointestinal afectado por la úlcera.

*L. salivarius* es capaz de producir elevadas cantidades de ácido láctico, y éste puede producir una inhibición en el crecimiento de *H. pylori*. Estudios llevados a cabo en animales de experimentación han demostrado que *H. pylori* no pudo colonizar el estómago de ratones Balb/c gnotobióticos tratados con *L. salivarius*, mientras que sí que colonizó el estómago de aquellos animales que no recibieron el probiótico. Además, se observó que *L. salivarius* administrado tras la implantación de *H. pylori* podría desplazar a éste de sus puntos de unión al epitelio. La inhibición del crecimiento de *H. pylori* también se ha observado en personas que consumen *L. johnsonii*.

Sin embargo, estos resultados no han sido consistentes con los realizados con otros probióticos. En este sentido, estudios in vivo han descrito que *L. acidophilus* no inhibe el crecimiento de *H. pylori*, posiblemente debido a su baja producción de ácido láctico, como consecuencia de su escasa colonización y crecimiento en el estómago. Por el contrario, se demostró que seis cepas de *L. acidophilus* y una cepa de *L. casei* subsp. *rhamnosus* inhibían el crecimiento de *H. pylori*, mientras que *B. bifidus*, *Pediococcus pentosaceus* y *L. bulgaricus* no producían esta inhibición (27).

### **ENFERMEDAD HEPÁTICA**

La esteatosis hepática no alcohólica abarca un amplio espectro de enfermedades desde la esteatosis simple a la cirrosis pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. Se ha propuesto que los probióticos podrían modular la flora intestinal influenciando el eje intestino-hígado y mejorando dicha enfermedad. Aunque existen trabajos preliminares con mejoras del cuadro en cuanto a parámetros analíticos (transaminasas, peroxidación lipídica) no existen estudios

con un diseño adecuado para extraer conclusiones. En pacientes cirróticos con encefalopatía mínima, se ha estudiado el uso de simbióticos (Synbiotic 2000) frente a la fibra probiótica contenida en el preparado o frente a placebo (con un número pequeño de pacientes) demostrándose una mejoría en el amonio y de la encefalopatía así como en la ecología intestinal. En pacientes sometidos a trasplante hepático se han realizado dos estudios prospectivos en los que se emplearon simbióticos frente a la fibra prebiótica contenida en el preparado. En el primer trabajo 32 sobre 95 pacientes, en el grupo suplementado con el simbiótico (*Lactobacillus plantarum* 299 y 10 g de fibra de avena) se observaron (significativamente) menos pacientes con infecciones que en el grupo control y que en el grupo al que se le había suministrado únicamente los 10 g de fibra de avena. En un segundo estudio del mismo grupo 33 sobre 66 pacientes, randomizado y doble ciego, el grupo que recibió el simbiótico (Synbiotic 2000) frente a únicamente la fibra prebiótica contenida en el preparado, disminuyó significativamente la incidencia de infecciones bacterianas postoperatorias (3 vs 48%) (28).

### **CÁNCER COLORRECTAL**

Diversos estudios han demostrado que la administración oral de lactobacilos reduce las lesiones inducidas por carcinógenos químicos en la mucosa gastrointestinal de ratas. Así, en un estudio se señaló que *Lactobacillus acidophilus*, *L. gasseri*, *L. confusus*, *Streptococcus thermophilus*, *Bifidobacterium breve* y *B. longum* actúan como antígenotóxicos frente a la N'-nitro-N-nitrosoguanidina (NNG). Otro estudio, mostró que *L. rhamnosus* GG, puede interferir en la iniciación del tumor intestinal inducido por 1,2-dimetilhidrazina (DMH), y que este efecto es más pronunciado en animales alimentados con una dieta alta en grasa. En otro estudio anterior, se demostró que *B. infantis* y *B. adolescentis*, inyectadas de forma subcutánea o intraperitoneal a ratones Balb/c inhibían los tumores inducidos por 3-metil-colantreno.

Igualmente, se ha podido constatar la actividad antitumoral de probióticos en ensayos en los que se implantaron células tumorales en animales de experimentación. En concreto, se ha demostrado que la alimentación con leche o cultivos fermentados que contienen lactobacilos inhibe el crecimiento de células tumorales (sarcoma-180) inyectadas a ratones.

Desgraciadamente, y hasta el momento, existen pocos estudios epidemiológicos que asocien el consumo de probióticos con el cáncer colorrectal en humanos, aunque algunas

investigaciones sugieren que el consumo de grandes cantidades de productos lácteos fermentados con lactobacilos o bifidobacterias puede relacionarse con una menor incidencia del cáncer de colon. Un primer estudio epidemiológico realizado en Finlandia demostró que, a pesar del alto consumo de productos grasos, la incidencia de cáncer de colon era menor que en otros países debido al gran consumo de leche, yogur y otros productos lácteos. Sin embargo, estudios posteriores no han permitido proporcionar ninguna evidencia de que el consumo de este tipo de productos contribuya de forma relevante en la disminución del riesgo de cáncer de colon en humanos.

### **ALERGIAS**

En estudios realizados en humanos, se ha demostrado que la ingestión de 200 g al día de yogur durante un año, en una población de 42 jóvenes y 56 adultos, promueve una mayor remisión de síntomas alérgicos de tipo nasal en comparación con el correspondiente grupo control. Sin embargo, no se sabe cuáles podrían ser los mecanismos implicados, puesto que no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a los parámetros inmunológicos. En un estudio en adultos asmáticos a los que se les administró leche fermentada, dos veces al día durante un mes, con y sin *L. acidophilus*, se observó que el grupo que consumió leche fermentada con *L. acidophilus*, disminuyó la eosinofilia y presentó además una tendencia a aumentar los niveles de IFN- $\gamma$ .

No obstante, no aparecieron diferencias significativas en cuanto a la clínica de los pacientes, ni en su calidad de vida. Del mismo modo, cuando se estudiaron en pacientes atópicos los efectos del yogur, fermentado con *Lactobacillus bulgaricus* y *Streptococcus thermophilus*, no se observó ninguna mejoría significativa en los parámetros inmunológicos estudiados (función fagocítica y respuesta inmune humoral y celular).

Además de aliviar los síntomas en las enfermedades atópicas, también es posible que los alimentos fermentados que contienen lactobacilos puedan servir para reducir su aparición durante el desarrollo perinatal. En este sentido, se ha observado que el consumo de probióticos ( $2 \times 10^{10}$  de *L. rhamnosus*) en 159 mujeres embarazadas de familias con antecedentes de enfermedad atópica, desde las cuatro semanas antes del parto y durante los tres meses siguientes al parto durante la lactancia, confiere protección en los niños frente al eczema atópico.

De igual forma, en otro estudio en el que se administró *Lactobacillus GG* a un grupo de

madres gestantes de familias alérgicas durante dos a cuatro semanas antes del parto, así como a sus hijos durante los primeros seis meses de vida, reveló que la proporción de niños que presentaron dermatitis atópica en los dos primeros años de vida fue de un 23% en aquellos que recibieron los lactobacilos, frente a un 46% en el grupo placebo. Es de destacar que el grupo de niños en el que se obtuvieron mejores efectos beneficiosos fue en el de aquellos que presentaban en la sangre del cordón niveles más elevados de IgE (29).

### **VAGINITIS**

Las infecciones del tracto genitourinario son una de las patologías más frecuentes que afectan a las mujeres, con una incidencia estimada de más de 300 millones de casos al año. Entre ellas, la vaginitis, sea cual sea su origen, es una de las patologías que más destaca por su frecuencia y morbilidad. Ésta puede ser causada por múltiples factores, entre los que se encuentran: bacterias, hongos, virus, medicamentos, cambios hormonales, falta de higiene o el uso de sustancias irritantes.

La presencia dominante de *Lactobacillus* sp. en la microflora urogenital de mujeres sanas y su implicación en caso de infecciones locales han motivado el que se preste especial atención al papel de los probióticos (y en concreto a los lactobacilos) en la prevención de infecciones vaginales.

El posible mecanismo de acción por el que pueden actuar las bacterias probióticas está basado:

- En su capacidad para adherirse y colonizar el tracto urogenital, previniendo inhibiendo el crecimiento de gérmenes patógenos, hasta que la flora fisiológica habitual pueda ser restablecida.
- Producción de un ambiente ácido, que impide el crecimiento de otras especies bacterianas.

Recientemente, los lactobacilos se han establecido como un método natural, barato y alternativo para la protección del tracto genitourinario frente a la infección local bacteriana o candidiásica. Tanto la administración oral, como los supositorios vaginales con probióticos, han mostrado que producen una reducción en la incidencia de infecciones del tracto urinario. Se ha demostrado que la toma diaria de yogures con *L. acidophilus* durante seis meses, disminuye tanto la colonización como la infección vaginal por *Candida* sp., al

parecer el probiótico tiene un efecto directo sobre el crecimiento y la supervivencia de esta levadura. En un estudio en el que se aislaron cultivos bacterianos en mujeres con episodios recurrentes de vaginitis, se pudo observar que cuatro cepas diferentes de *Lactobacillus* inhibían la actividad de las especies bacterianas aisladas, posiblemente debido a la producción de un medio ácido (30).

## CONCLUSIONES

La evidencia científica muestra el potencial beneficio de los probióticos y prebióticos para prevenir o tratar algunas condiciones patológicas, así como para mejorar funciones fisiológicas. La evidencia es más fuerte en relación a su rol sobre la diarrea aguda, ayudando a disminuir su severidad y duración; en el SII, disminuyendo el dolor abdominal y síntomas gastrointestinales en general. Sus beneficios se pueden evidenciar en las diferentes etapas fisiológicas del ser humano y al parecer son cepa y dosis dependiente. Las diferencias halladas entre las cepas pueden ser de gran utilidad para obtener un beneficio potenciado sobre algunas condiciones o signos específicos de una patología o de un proceso fisiológico. Para profundizar en los beneficios y especificidad de las cepas se necesitan investigaciones que permitan validar los efectos, especialmente a nivel de la inmunomodulación y en algunas patologías a nivel digestivo. Así mismo, profundizar en los mecanismos de acción, determinar la dosis a administrar, población objetivo y diferencias que pueden existir con la administración a través de un alimento o vía suplementos.

La investigación biotecnológica y biomédica deberá mostrar paulatinamente el rol biológico de cada cepa lo que permitirá a futuro utilizarlas con mayor eficacia para la prevención y tratamiento clínico de diversas condiciones patológicas y del mejoramiento de diferentes funciones del organismo.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) Diplock AT, Aggett PJ, Ashweel M, Bornet F, Fern EB, Roberfroid M. Scientific concepts of functional foods in Europe consensus documents. *Br J Nutr* 1991; 81: S1.
- (2) Ouwehand AC, Salminen S. The health effects of cultured milk products with viable and non-viable bacteria. *Int Dairy J* 1998; 8: 749-758.
- (3) Oliveira Fuster G., González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* [citado 2016 Feb 03].
- (4) Vaughan EE, de Vries MC, Zoetendal EG, Ben-Amor K, Akkermans ADL, de Vos WM. The intestinal LABs. *Antonie van Leeuwenhoek* 2002; 82: 341-352.
- (5) Holzapfel WH, Wood BJB. Lactic acid bacteria in contemporary perspective. In *The Genera of Lactic*

- Acid Bacteria; Chapman and Hall 1995; Londres, pp. 1-6.
- (6) Manzanares W, Alonso Mabel, Biestro A. Probiotics, Prebiotics and Synbiotics in critically ill patients. *Rev Bras Nutr Clin* 2006; 21(2):155-62
- (7) Ada Lydia de las Cagigas Reig, Jorge Blanco Anesto Prebióticos y probióticos, una relación beneficiosa. *Revista Cubana Aliment Nutr* 2002;16(1):63-8
- (8) Bengmark S., Gil Á. Control bioecológico y nutricional de la enfermedad: prebióticos, probióticos y simbióticos. *Nutr. Hosp.* [citado 2016 Feb 03].
- (9) Morrison DJ, Mackay WG, Edwards CA, Preston T, Dodson B, Weaver LT. Butyrate production from oligofructose fermentation by the human faecal flora: what is the contribution of extracellular acetate and lactate? *Br J Nutr* 2006; 96: 570-577.
- (10) Shiba T, Aiba Y, Ishikawa H, Ushiyama A, Takagi A, Mine T, Koga Y. The suppressive effect of bifidobacteria on *Bacteroides vulgatus*, a putative pathogenic microbe in inflammatory bowel disease. *Microbiol Immunol* 2003; 47:371-378.
- (11) Plevy S. The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(1):77-92.
- (12) D'Argenio G, Mazzacca G. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. *Adv. Exp. Med. Biol* 1999; 472: 149-158.
- (13) Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 31-41.
- (14) Ogawa T, Asai Y, Tamai R, Makimura Y, Sakamoto H, Hashikawa S, Yasuda K. Natural killer cell activities of symbiotic *Lactobacillus casei* ssp. *casei* in conjunction with dextran. *Clin Exp Immunol* 2006; 143:103-109.
- (15) Lammers KM, Vergopoulos A, Babel N, Gionchetti P, Rizzello F, Morselli C, Caramelli E, Fiorentino M, d'Errico A, Volk HD, Campieri M. Probiotic therapy in the prevention of pouchitis onset: decreased interleukin-1beta, interleukin-8, and interferon-gamma gene expression. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 447-454.
- (16) Marteau P, Shanahan F. Basic aspects and pharmacology of probiotics: an overview of pharmacokinetics, mechanisms of action and side-effects. *Best Prac Res Clin. Gastroenterol* 2003; 17: 725-740.
- (17) Guandalini S. Probiotics for children: use in diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 244-248.
- (18) Nopchinda S, Varavithya W, Phuapradit P, Sangchai R, Haschke F. Effect of *Bifidobacterium* Bb12 with or without *Streptococcus thermophilus* supplemented formula on nutritional status. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (suppl. 4): S1225-S1231.
- (19) Pochapin M. The effect of probiotics on *Clostridium difficile* Diarrhea. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (suppl. 1): S11-S13.
- (20) Niedzielin K, Kordecki H, Birkenfeld B. A controlled, double-blind, randomized study on the efficacy of *Lactobacillus plantarum* 299V in patients with irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 143-147.
- (21) Vesa T, Marteau P, Korpela R. Lactose intolerance. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 165S-175S.
- (22) Gasche C. Complications of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(31): 49-56.
- (23) Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukas M, Kascak M, Weismueller J, Beglinger C, Stolte M, Wolff C, Schulze J. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623.
- (24) Kato K, Mizuno S, Imaoka A, Otsuka M, Hasunuma O, Kurihara R, Iwasaki A, Arakawa Y. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141.
- (25) Prantero C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A and Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus* GG. *Gut* 2002; 51: 405-409.
- (26) Kuusima J, Mentula S, Jarvinen H, Kahri A, Saxelin M, Farkkila M. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-515.
- (27) Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 430S-436S.
- (28) Oliveira Fuster G., González-Molero I. Probióticos y prebióticos en la práctica clínica. *Nutr. Hosp.* [citado 2016 Feb 03].
- (29) Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breastfeeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 119-121.
- (30) McLean NW, Rosenstein IJ. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis. *J Med Microbiol* 2000; 49: 543-552.